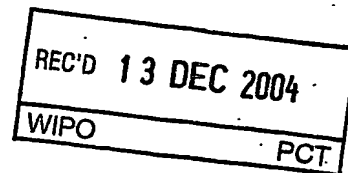


PCT/EP200 4 / 0 5 2 6 9 9

06 DEC. 2004

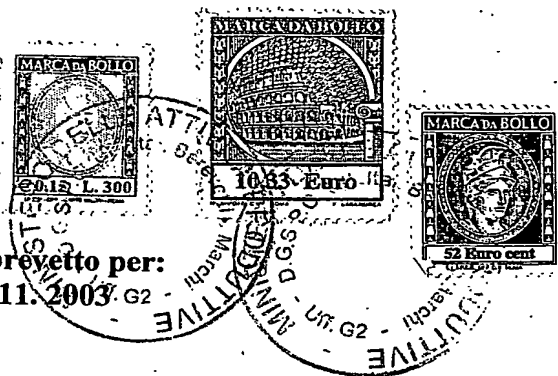


# Ministero delle Attività Produttive

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

*Ufficio G2*



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 002259 del 20.11.2003**

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Inoltre disegni definitivi (tavole 5) depositati alla CCIAA di Milano  
in data 14.01.2004 prot. n. BREV.MI-R 000047.

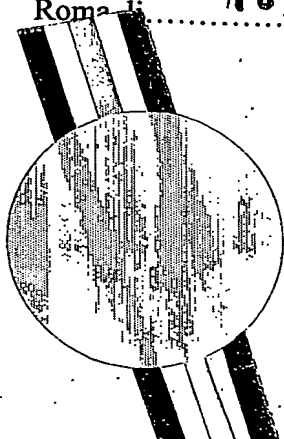
**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma - It

10 SET. 2004

IL FUNZIONARIO

*Paolo Giuliano*  
Dr.ssa Paolo Giuliano



BEST AVAILABLE COPY



## A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	CHEMI SPA		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4	VIA DEI LAVORATORI, 51 - 20092 CINISELLO BALSAMO (MI)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
A. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0		(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)	
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO	B2			
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
C. TITOLO	C1	NUOVO POLIMORFO DELL'ACIDO 1-CICLOPROPIL-7-([S,5]-2,8-DIAZABICICLO[4.3.0]NON-8-IL)-6-FLUORO-1,4-DIIDRO-8-METOSSI-4-OXO-CHINOLIN CARBOSSILICO CLORIDRATO E METODI PER LA SUA PREPARAZIONE.		

## D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	TURCHETTA STEFANO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	MASSARDO PIETRO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	AROMATARIO VALENTINA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	



## E. CLASSE PROPOSTA

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1	E2	E3	E4	E5

## F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI

FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	G1	P.P. CHEMI SPA <i>Enstine Fraine</i>
-----------------------------	----	--------------------------------------

**I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM**

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	933 B FRAIRE Cristina, 300 DRAGOTTI Gianfranco, 172 MICHELOTTI Giuliano, 530 FERRONI Filippo, 853 BM PISTOLESI Roberto, 562 DE ROS Alberto.
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL
INDIRIZZO	I3	GALLERIA SAN BABILA 4/C
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20122 MILANO (MI)
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

**M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE**

Tipo Documento	N. Es. AL	N. Es. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	2		14
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)	2	2	5
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	0		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO	0		
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE	0		
(SI/NO)			
LETTERA D'INCARICO	NO		
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE			
(LIRE/EURO)			
IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE			
ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	=Centoottantotto/51=	
Foglio AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI)	A	D	F
DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	SI		
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	NO		
DATA DI COMPILAZIONE	19/11/2003		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/1	p. p. CHEMI SPA <i>Cristina Fraire</i>		

**VERBALE DI DEPOSITO**

NUMERO DI DOMANDA	MI 2003A002259		
C.C.I.A.A. DI	MILANO		COD. 15
IN DATA	20/11/2003	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE			L'UFFICIALE ROGANTE <i>Costantino</i>

**PROSPETTO MODULO A**  
**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

NUMERO DI DOMANDA: **20034002259** DATA DI DEPOSITO: **20 NOV. 2003**

**1. RICHIEDENTE/I** COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO  
HEMI SPA  
via dei Lavoratori, 51  
2092 Cinisello Balsamo (MI)

**2. TITOLO**

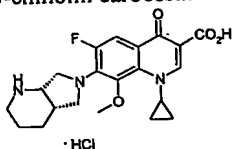
nuovo polimorfo dell'acido 1-ciclopropil-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo [4.3.0]non-8-il)-6 fluoro-1,4-diidro-8-metossi-4-oxo-3-chinolin carbossilico cloridrato e metodi per la sua preparazione.

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO

**3. CLASSE PROPOSTA**

**4. RIASSUNTO**

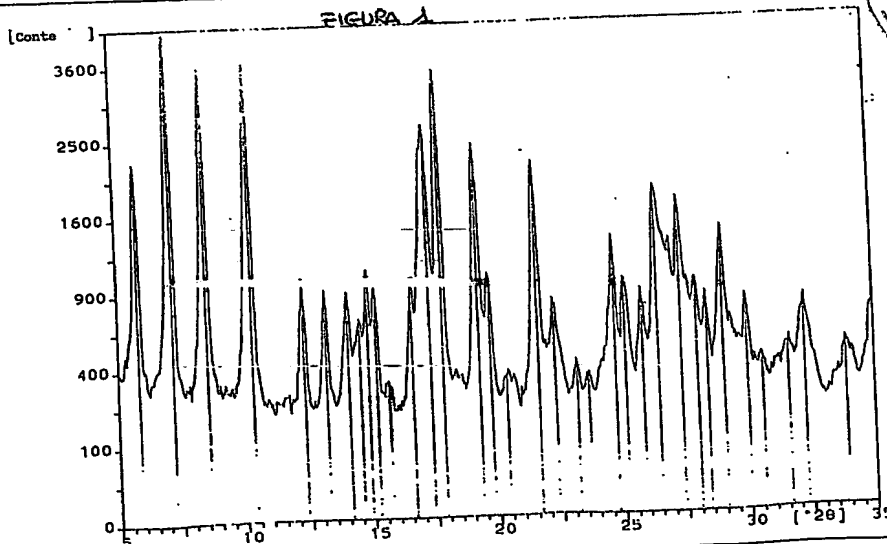
vengono descritte una nuova forma cristallina, denominata forma A, dell'agente antibatterico acido 1-ciclopropil-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo [4.3.0] non-8-il)-6-fluoro-1,4-diidro-8-metossi-4-oxo-3-chinolin carbossilico cloridrato di formula



la sua preparazione e sue composizioni farmaceutiche. Detta forma cristallina, caratterizzata da una maggiore stabilità e semplicità di preparazione e di formulazione, può essere ottenuta mediante un processo applicabile industrialmente che comprende le fasi di

- sospendere l'acido 1-ciclopropil-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo [4.3.0] non-8-il)-6-fluoro-1,4-diidro-8-metossi-4-oxo-3-chinolin carbossilico cloridrato in un solvente scelto tra un alcool e un polialcool,
- scaldare la miscela a riflusso,
- raffreddare, e
- isolare il prodotto che si è separato.

**P. DISEGNO PRINCIPALE**



FIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I

p.p. CHEMI SPA

*Enrica Freschi*



DESCRIZIONE dell'invenzione industriale a nome CHEMI S.p.A. con sede in Cinisello Balsamo (MI)

\*\*\*\*\*

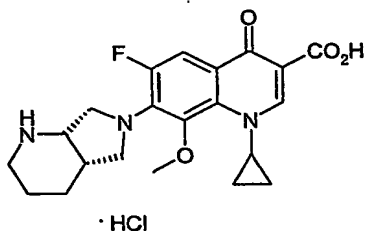
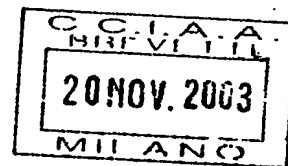
Nuovo polimorfo dell'acido 1-ciclopropil-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo [4.3.0] non-8-il)-6-fluoro-1,4-diidro-8-metossi-4-oxo-3-chinolin carbossilico cloridrato e metodi per la sua preparazione

#### Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda un nuovo polimorfo dell'acido 1-ciclopropil-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo [4.3.0] non-8-il)-6-fluoro-1,4-diidro-8-metossi-4-oxo-3-chinolin carbossilico cloridrato, il processo per la sua preparazione e le formulazioni farmaceutiche che lo comprendono.

#### Stato della tecnica

L'acido 1-ciclopropil-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo [4.3.0] non-8-il)-6-fluoro-1,4-diidro-8-metossi-4-oxo-3-chinolin carbossilico cloridrato, noto anche col nome di Moxifloxacin cloridrato, è un agente antibatterico di formula



20031002259

di largo uso terapeutico nel trattamento delle infezioni da batteri antibiotico-resistenti.

La sua preparazione è riportata in EP550903, mentre la preparazione e le caratteristiche del suo pseudopolimorfo monoidrato sono descritte in US5849752. Da tale brevetto risulta che le sole forme note di

e3

Moxifloxacin cloridrato sono l'anidra e la monoidrata, delle quali viene fornita un'ampia documentazione identificativa. Nel brevetto si descrive altresì come la forma anidra del principio attivo sia inadatta alla preparazione di formulazioni farmaceutiche, assorbendo acqua dall'ambiente. La forma monoidrata viceversa non presenta lo svantaggio di essere igroscopica e può essere preparata in forma cristallina di prismi, che conferiscono, alla polvere, caratteristiche di scorrevolezza vantaggiose per scopi formulativi, oppure in forma di aghi, che invece tendono ad impaccarsi.

Secondo il brevetto statunitense il monoidrato in forma di prismi può essere ottenuto sospendendo la Moxifloxacin cloridrato in miscele di etanolo/acqua contenenti fino al 10% di acqua, mentre per la formazione del monoidrato sotto forma di aghi, si può usare come solvente acqua o una qualsiasi miscela acqua/ alcool con contenuto di acqua superiore al 10%.

Nella descrizione dell'invenzione si fa cenno anche al fatto che per ottenere la forma monoidrata, in fase di essiccamento non si debba scendere ad un valore di umidità relativa inferiore al 30%, condizione che porterebbe alla formazione della forma anidra.

Gli esempi preparativi della Moxifloxacin cloridrato monoidrato riportati in US5849752, mostrano tuttavia dei seri limiti di applicabilità industriale, sia per i grandi volumi di solvente utilizzati, sia per la successiva tecnica di ottenimento.

Il processo, infatti, prevede innanzitutto di sciogliere la forma anidra di Moxifloxacin cloridrato in una gran quantità di solvente e poi di evaporare quest'ultimo completamente, recuperando così il principio attivo come

residuo di evaporazione. Tuttavia questa evaporazione a secco, se praticata a caldo, ad esempio per riscaldamento a 60-70°C, può comportare la degradazione del prodotto mentre se effettuata spontaneamente a temperatura ambiente, come riportato negli esempi 5 e 6 del brevetto statunitense, richiede tempi molto lunghi e non praticabili industrialmente.

In conclusione ancora oggi è sentita l'esigenza di individuare un processo industrialmente applicabile per ottenere una forma di Moxifloxacina cloridrato stabile e facilmente formulabile, che non richieda laboriose fasi di evaporazione di grandi volumi e sia sufficientemente rapida e blanda da non comportare alterazioni del prodotto finale.

#### Descrizione dell'invenzione

Sono pertanto oggetto della presente invenzione una nuova forma cristallina stabile e facilmente formulabile di Moxifloxacina cloridrato, un metodo per la sua preparazione e le formulazioni farmaceutiche che la comprendono.

E' stato infatti sorprendentemente trovato che mediante un processo di semplice applicabilità industriale, che comprende le fasi di:

- a) sospendere Moxifloxacina cloridrato in un opportuno solvente,
- b) scaldare la miscela a riflusso,
- c) raffreddare, e
- d) isolare il prodotto che si è separato,

si ottiene una nuova forma cristallina idrata di Moxifloxacina cloridrato stabile e facile da formulare denominata Moxifloxacina cloridrato forma A.

La Moxifloxacina cloridrato di partenza può essere sia in forma amorfa e sia in una qualsiasi forma cristallina, ad esempio in forma cristallina anidra oppure monoidrata, come descritto in US5849752. Preferibilmente la

28

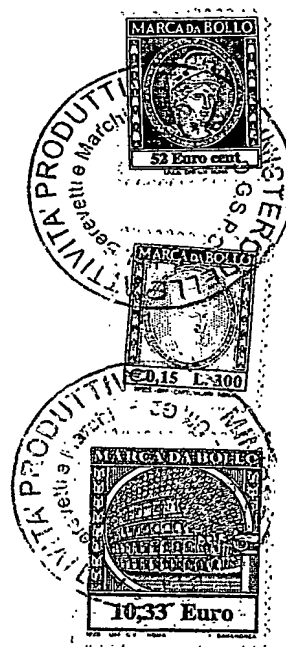
Moxifloxacină cloridrato di partenza è una forma anidra avente un contenuto di acqua inferiore allo 0,3%.

Il solvente utilizzato, nella procedura sopra descritta, è generalmente un alcool o un poliolo, preferibilmente un alcool o poliolo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ad esempio metanolo, etanolo, isopropanolo, n-propanolo, n-butanolo, isobutanolo, ter-butanolo, n-pentanol, n-esanol, 1,2-etandiol, 1,2-propandiol, 1,3-propandiol, metossietanol, metossipropanolo ecc..., più preferibilmente etanol o isopropanolo, o loro miscele.

In particolare la nuova forma cristallina di Moxifloxacină cloridrato è ottenibile, in accordo con le fasi sopra descritte, per sospensione di Moxifloxacină cloridrato nel solvente prescelto, purché la miscela risultante abbia un contenuto complessivo di acqua compreso tra 2,5% e 0,01% in peso. Per contenuto complessivo di acqua si deve intendere la quantità di acqua risultante dalla somma dell'acqua contenuta nella Moxifloxacină cloridrato di partenza e dell'acqua contenuta nel solvente.

Preferibilmente viene impiegato un solvente con un contenuto di acqua compreso tra 1% e 0,01%, più preferibilmente tra 0,3% e 0,01%, ancora più preferibilmente tra 0,1 e 0,01%.

L'ottenimento di questa nuova forma cristallina è particolarmente sorprendente alla luce dell'insegnamento fuorviante fornito dal brevetto US5849752: infatti nella descrizione dello stesso (col. 2, righe 62-65) si afferma che " la forma monoidrata preferita in forma di prismi può essere ottenuta sospendendo il prodotto anidro cristallino in miscele etanol/acqua, specialmente in dette miscele con un contenuto massimo di acqua del 10%", intendendo quindi anche le miscele al 2,5%, 1% o 0,1% di





cf

acqua. In realtà, in queste condizioni, abbiamo sorprendentemente trovato che non si ottiene la forma a prismi descritta dal brevetto statunitense bensì la forma A, oggetto della presente invenzione.

Nel processo di preparazione della forma A, il solvente viene generalmente impiegato in un rapporto compreso tra 50:1 e 2:1, preferibilmente tra 30:1 e 5:1, più preferibilmente intorno a 10:1, detto rapporto essendo espresso in ml di solvente per grammo di Moxifloxacina cloridrato.

La miscela di Moxifloxacina cloridrato e di solvente viene mantenuta a riflusso per un tempo variabile, che dipenderà da diversi fattori quali ad esempio il tipo di solvente, la forma del prodotto di partenza, la quantità totale di acqua, ecc..., ed è preferibilmente di almeno 1 ora, più preferibilmente intorno a 4 ore.

Il raffreddamento della miscela può essere spontaneo oppure accelerato con mezzi appropriati noti all'esperto del ramo. E' possibile raffreddare la miscela sino a temperatura ambiente o proseguire fino a temperature inferiori; in generale si preferisce lasciar raffreddare spontaneamente la miscela fino a raggiungimento della temperatura ambiente.

In una procedura particolarmente preferita si raffredda fino a temperatura ambiente in circa 2 ore e si lascia a riposo la miscela per altre 2 ore a quella temperatura prima di procedere all'isolamento.

L'isolamento della nuova forma cristallina secondo l'invenzione viene effettuato mediante tecniche convenzionali, ad esempio per filtrazione, decantazione o centrifugazione.

La nuova forma cristallina della Moxifloxacina cloridrato è caratterizzata dallo spettro di diffrazione ai raggi X (XRD) mostrato in figura 1 ed

J

illustrato in tabella 1, dallo spettro  $^{13}\text{C}$ -NMR allo stato solido riportato in figura 2 e tabulato in tabella 2, dallo spettro IR riportato in figura 3 e dal tracciato DSC mostrato in figura 4. Confrontando questi dati spettrali con quelli della forma anidra e monoidrata riportati in US5849752, si possono riconoscere chiaramente le differenze rispetto alle forme note. In particolare nello spettro XRD della nuova forma si riconoscono dei picchi caratteristici situati a 7,2, 12,3, 16,6 e 21,6, mentre nello spettro  $^{13}\text{C}$ -NMR allo stato solido si evidenziano picchi caratteristici a 169,1, 164,6 151,8, 115,7 e 67,7.

Tabella 1

Spettro di diffrazione ai raggi X della Moxifloxacina cloridrato forma A effettuato su spettrometro Philips PW3710 (X-ray Diffractometer).

(Radiazione Cu Ka, Tensione generatore 40 kV, Divergence Slit 1°, Receiving slit 0,2 mm, scan mode step start angle 5,000 End angle 35,000, time per step 2,000 s)

Angolo (2θ)	D (Å)	Intens. Rel. (I/I <sub>0</sub> )
5,815	15,1858	49,8
7,220	12,2335	100,0
8,575	10,3032	86,1
10,335	8,5522	87,2
12,310	7,1842	19,4
13,200	6,7018	17,0
14,085	6,2826	16,3
14,535	6,0891	11,1
14,870	5,9527	20,6
15,185	5,8299	17,6
15,675	5,6487	1,9
16,620	5,3296	18,3
17,335	5,1114	60,1
17,850	4,9650	80,9
19,315	4,5916	53,7
19,760	4,4892	19,1
20,375	4,3551	2,5
21,640	4,1033	47,6
22,295	3,9842	12,7
23,160	3,8373	4,2
23,625	3,7628	1,9
24,705	3,6007	26,9
25,115	3,5428	17,6
25,815	3,4483	15,6
26,440	3,3682	39,4
27,365	3,2564	36,3
27,970	3,1874	17,8
28,360	3,1444	14,5
29,015	3,0749	28,2
29,965	2,9795	13,9
30,545	2,9243	4,8
31,575	2,8312	5,9
32,270	2,7718	12,2
33,900	2,6421	6,4

Tabella 2

Assorbimenti  $^{13}\text{C}$ -NMR allo stato solido di Moxifloxacin cloridrato forma

A. Spettro effettuato su strumento Varian 400:

175,1 169,0 166,1 151,7 150,3 143,7 140,1 137,5 135,7 134,7 117,8  
115,4 107,9 106,0 104,8 67,1 63,3 59,1 55,6 52,2 50,2 46,7 40,4  
35,1 22,8 20,0 18,1 12,8 9,6 (p.p.m.)

La nuova forma cristallina di Moxifloxacin cloridrato risulta stabile se lasciata a temperatura ambiente all'aria per 5 giorni (Fig. 5): dalla figura si vede, infatti, che il profilo XRD non differisce sostanzialmente da quello di riferimento della nuova forma A.

La Moxifloxacin cloridrato nella sua nuova forma cristallina presenta caratteristiche di lavorabilità e scorrevolezza ottimali per la formulazione e non perde queste proprietà neanche dopo test di compressione.

I seguenti esempi di preparazione vengono ora presentati per illustrare alcuni dei metodi utilizzabili per l'ottenimento della nuova forma cristallina di Moxifloxacin cloridrato, ma non intendono limitare in alcun modo l'invenzione stessa

#### ESEMPIO 1

In un reattore da 10 litri, incamiciato ed equipaggiato con agitatore meccanico, condensatore di riflusso e termometro si caricano 907,4 g di Moxifloxacin cloridrato monoidrato e 9070 ml di etanolo assoluto (K.F. < 0,1%). La sospensione, sotto agitazione viene portata a riflusso e mantenuta in tali condizioni per 4 ore. Quindi la temperatura viene abbassata a 20°C ed il solido viene filtrato e lavato con 900 ml di etanolo assoluto. Il solido filtrato viene quindi scaricato ed essiccato sotto vuoto (30 mmHg) a 40°C



per 18 ore, ottenendo Moxifloxacina cloridrato forma A, avente un contenuto di acqua intorno a 1% (K.F.).

#### ESEMPIO 2

In un pallone da 250 ml vengono caricati 10 g di Moxifloxacina cloridrato anidra e 200 ml di etanolo con K. F. 0,3%. La miscela viene portata a riflusso e mantenuta in tali condizioni per 4 ore, al termine delle quali viene raffreddata a temperatura ambiente. Il prodotto solido viene filtrato e lavato con 30 ml di etanolo assoluto. Il solido viene essiccato sotto vuoto (30 mmHg) a 40°C per 16 ore, ottenendo 8,5 g di Moxifloxacina cloridrato forma A.

#### ESEMPIO 3

In un pallone da 500 ml vengono caricati 20 g di Moxifloxacina cloridrato anidra e 250 ml di isopropanolo con K. F. 0,2%. La miscela viene portata a riflusso e mantenuta in tali condizioni per 4 ore, al termine delle quali viene raffreddata a temperatura ambiente. Il prodotto solido viene filtrato e lavato con 50 ml di isopropanolo. Il solido viene essiccato sotto vuoto (30 mmHg) a 40°C per 16 ore, ottenendo 8,0 g di Moxifloxacina cloridrato forma A.

#### ESEMPIO 4

In un pallone da 250 ml vengono caricati 10 g di Moxifloxacina cloridrato anidra e 200 ml di isobutanolo con K. F. 0,3%. La miscela viene portata a riflusso e mantenuta in tali condizioni per 4 ore, al termine delle quali viene raffreddata a temperatura ambiente. Il prodotto solido viene filtrato e lavato con 30 ml di etanolo assoluto. Il solido viene essiccato sotto vuoto (30 mmHg) a 40°C per 16 ore, ottenendo 7,8 g di Moxifloxacina cloridrato forma A.

## ESEMPIO 5

In un pallone da 250 ml vengono caricati 10 g di Moxifloxacina cloridrato monoidrato e 200 ml di 1,2-propandiolo con K. F. 0,1%. La miscela viene portata a riflusso e mantenuta in tali condizioni per 4 ore, al termine delle quali viene raffreddata a temperatura ambiente. Il prodotto solido viene filtrato e lavato con 30 ml di etanolo assoluto. Il solido viene essiccato sotto vuoto (30 mmHg) a 40°C per 16 ore, ottenendo 8,2 g di Moxifloxacina cloridrato forma A.

## ESEMPIO 6

In un mortaio vengono introdotti 200 mg di Moxifloxacina cloridrato forma A, 200 mg di Avicel Ph 112 e 5 mg di magnesio stearato.

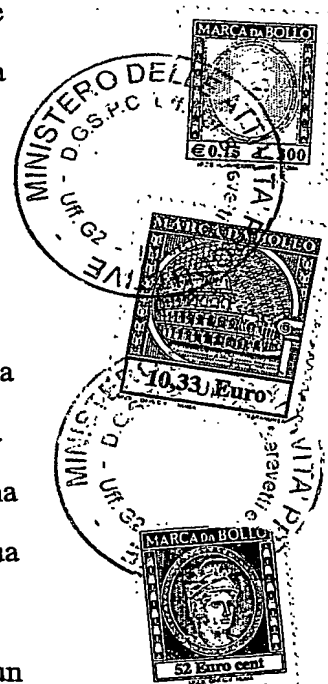
La polvere viene miscelata e trasferita in una comprimitrice Graseby Specac e compressa applicando una forza di compressione di 5 ton. Si ripete il procedimento descritto per altre 10 volte, ottenendo 10 compresse identiche.

## RIVENDICAZIONI

1. Moxifloxacin cloridrato forma A, caratterizzata da uno spettro di diffrazione a raggi X avente i seguenti picchi principali:

Angolo (2 $\theta$ )	D (Å)	Intens. Rel. (I/I <sub>0</sub> )
5,815	15,1858	49,8
7,220	12,2335	100,0
8,575	10,3032	86,1
10,335	8,5522	87,2
12,310	7,1842	19,4
13,200	6,7018	17,0
14,085	6,2826	16,3
14,535	6,0891	11,1
14,870	5,9527	20,6
15,185	5,8299	17,6
15,675	5,6487	1,9
16,620	5,3296	18,3
17,335	5,1114	60,1
17,850	4,9650	80,9
19,315	4,5916	53,7
19,760	4,4892	19,1
20,375	4,3551	2,5
21,640	4,1033	47,6
22,295	3,9842	12,7
23,160	3,8373	4,2
23,625	3,7628	1,9
24,705	3,6007	26,9
25,115	3,5428	17,6
25,815	3,4483	15,6
26,440	3,3682	39,4
27,365	3,2564	36,3
27,970	3,1874	17,8
28,360	3,1444	14,5
29,015	3,0749	28,2
29,965	2,9795	13,9
30,545	2,9243	4,8
31,575	2,8312	5,9
32,270	2,7718	12,2
33,900	2,6421	6,4

2. Moxifloxacină cloridrato forma A, caracterizzata da uno spettro di diffrazione a raggi X come raffigurato in figura 1.
3. Moxifloxacină cloridrato forma A, caracterizzata da uno spettro  $^{13}\text{C}$ -NMR allo stato solido come raffigurato in figura 2.
4. Moxifloxacină cloridrato forma A, caracterizzata da spettro IR come raffigurato in figura 3
5. Moxifloxacină cloridrato forma A, caracterizzata da un diagramma DSC come raffigurato in figura 4.
6. Un processo per la preparazione di Moxifloxacină cloridrato forma A, che comprende le fasi di:
  - a) sospendere Moxifloxacină cloridrato in un solvente scelto tra alcoli e polioli o loro miscele, in cui la miscela risultante presenta un contenuto complessivo di acqua compreso tra 2,5% e 0,01% in peso,
  - b) scaldare la miscela a riflusso,
  - c) raffreddare, e
  - d) isolare il prodotto.
7. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui detta Moxifloxacină cloridrato al passaggio A è in forma cristallina anidra o monoidrata.
8. Processo secondo la rivendicazione 7 in cui detta Moxifloxacină cloridrato è in una forma anidra avente un contenuto di acqua inferiore allo 0,3%.
9. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui detto solvente è un alcool o poliolo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , preferibilmente è etanolo o isopropanolo.
10. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui detto solvente ha un





EF

contenuto di acqua compreso tra 1% e 0,01%, preferibilmente tra 0,3% e 0,01%, più preferibilmente tra 0,1% e 0,01%.

11. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui detta miscela viene raffreddata a temperatura ambiente.
12. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui detto solvente viene impiegato in un rapporto compreso tra 50:1 e 2:1, preferibilmente tra 30:1 e 5:1, più preferibilmente intorno a 10:1, detto rapporto essendo espresso in ml di solvente per grammo di Moxifloxacina cloridrato.
13. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui detta miscela viene scaldata a riflusso per almeno 1 ora, preferibilmente per circa 4 ore.
14. Moxifloxacina cloridrato forma A secondo le rivendicazioni da 1 a 5 per uso come medicamento.
15. Uso della Moxifloxacina cloridrato forma A, secondo le rivendicazioni da 1 a 5, per la preparazione di un medicamento per il trattamento delle infezioni batteriche.
16. Composizioni farmaceutiche comprendenti Moxifloxacina cloridrato forma A, secondo le rivendicazioni da 1 a 5, ed almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

La Mandatario

Dr.ssa Cristina Fraire

della Dragotti & Associati Srl

(Iscr. Albo No. 933B)

*Cristina Fraire*

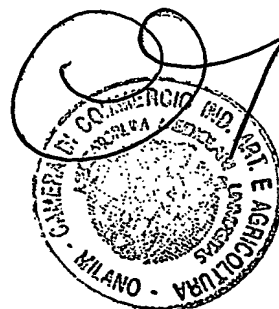
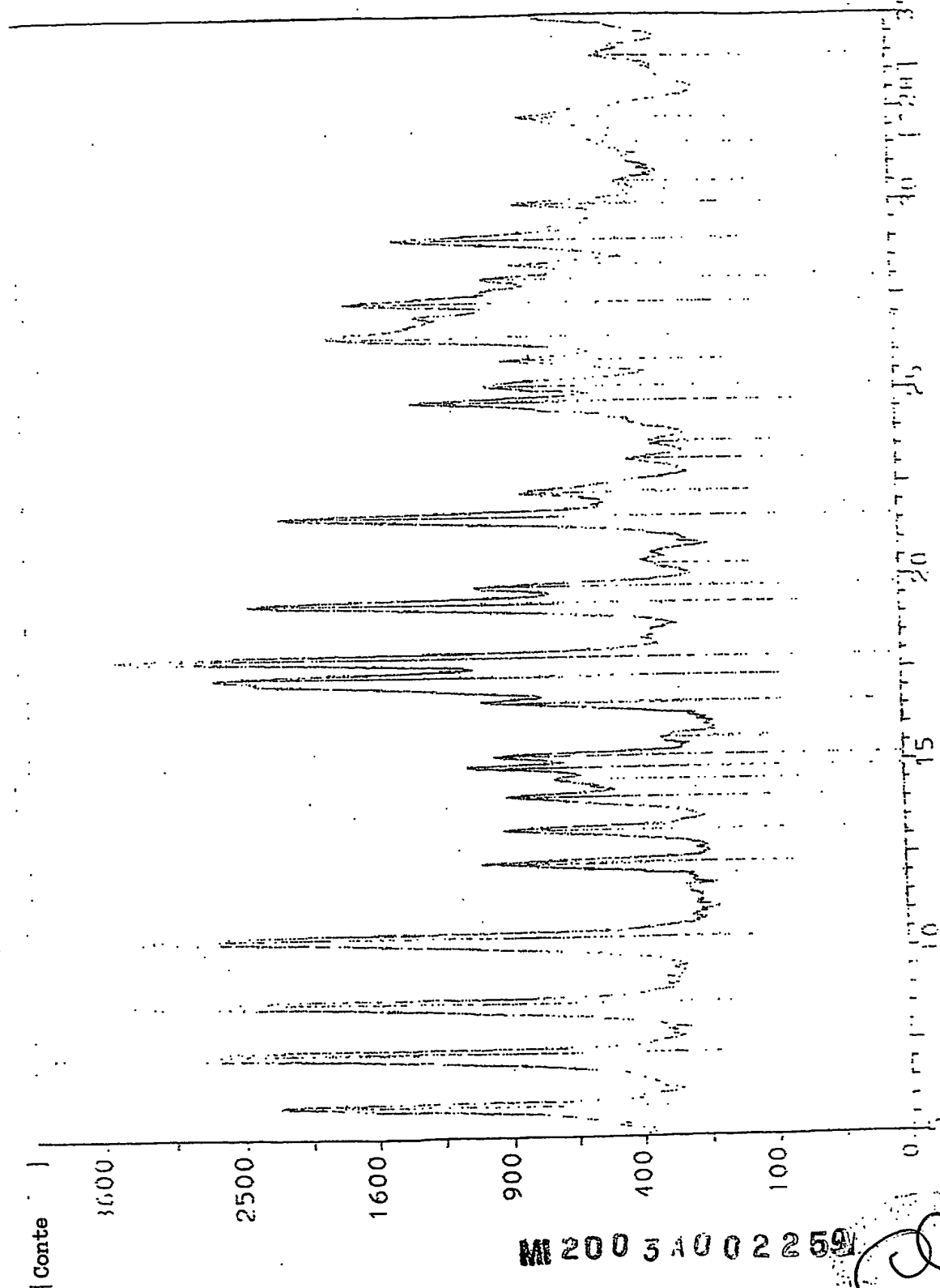


FIGURA 1



Il Mandatario  
Dr.ssa Cristina Fra-  
Cristina Fra-

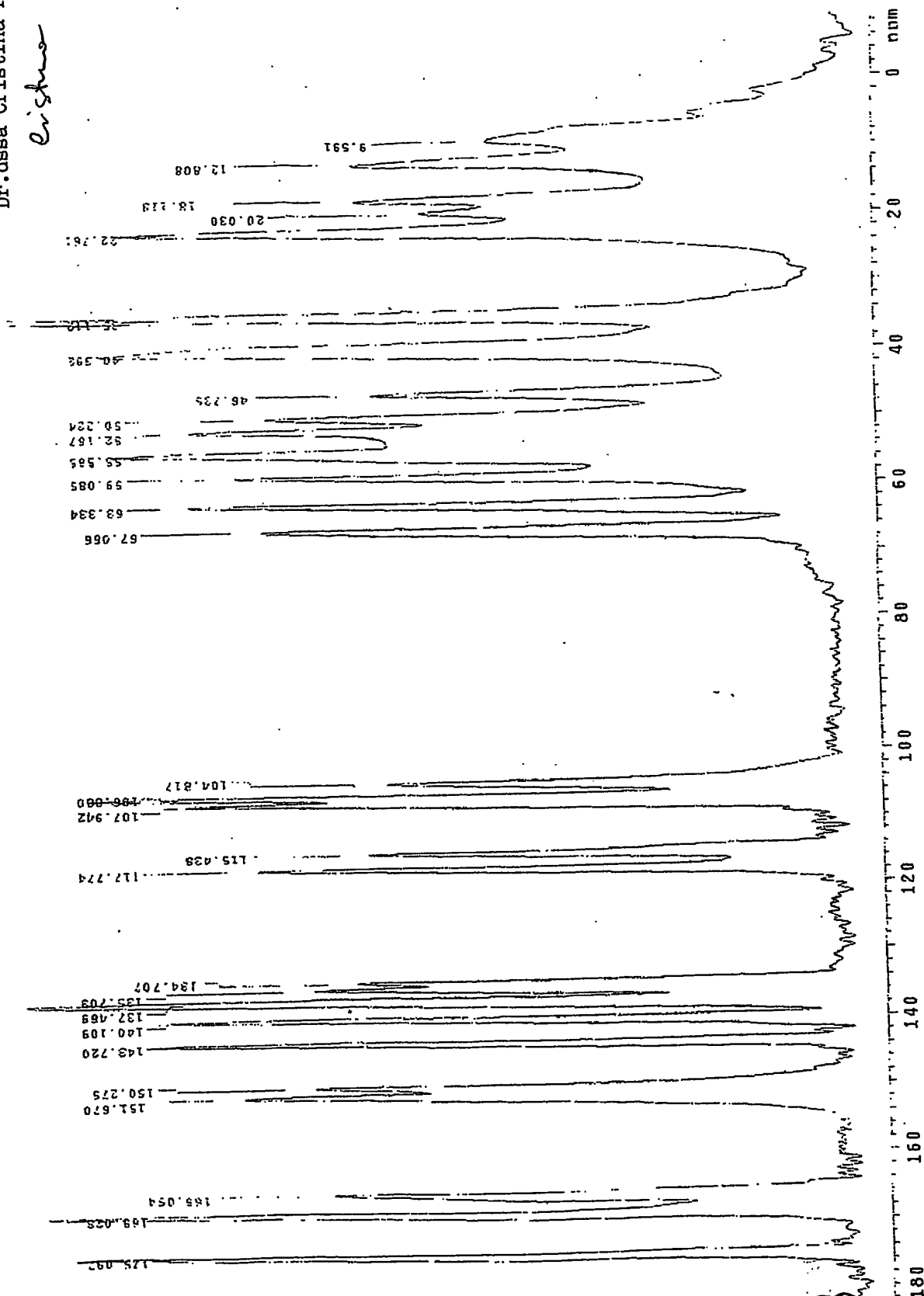
MI 200 34002259



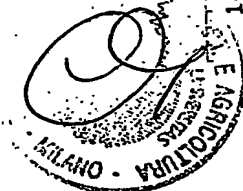
FIGURA 2

Il Mandatario  
Dr.ssa Cristina Fraire

*Cristina Fraire*

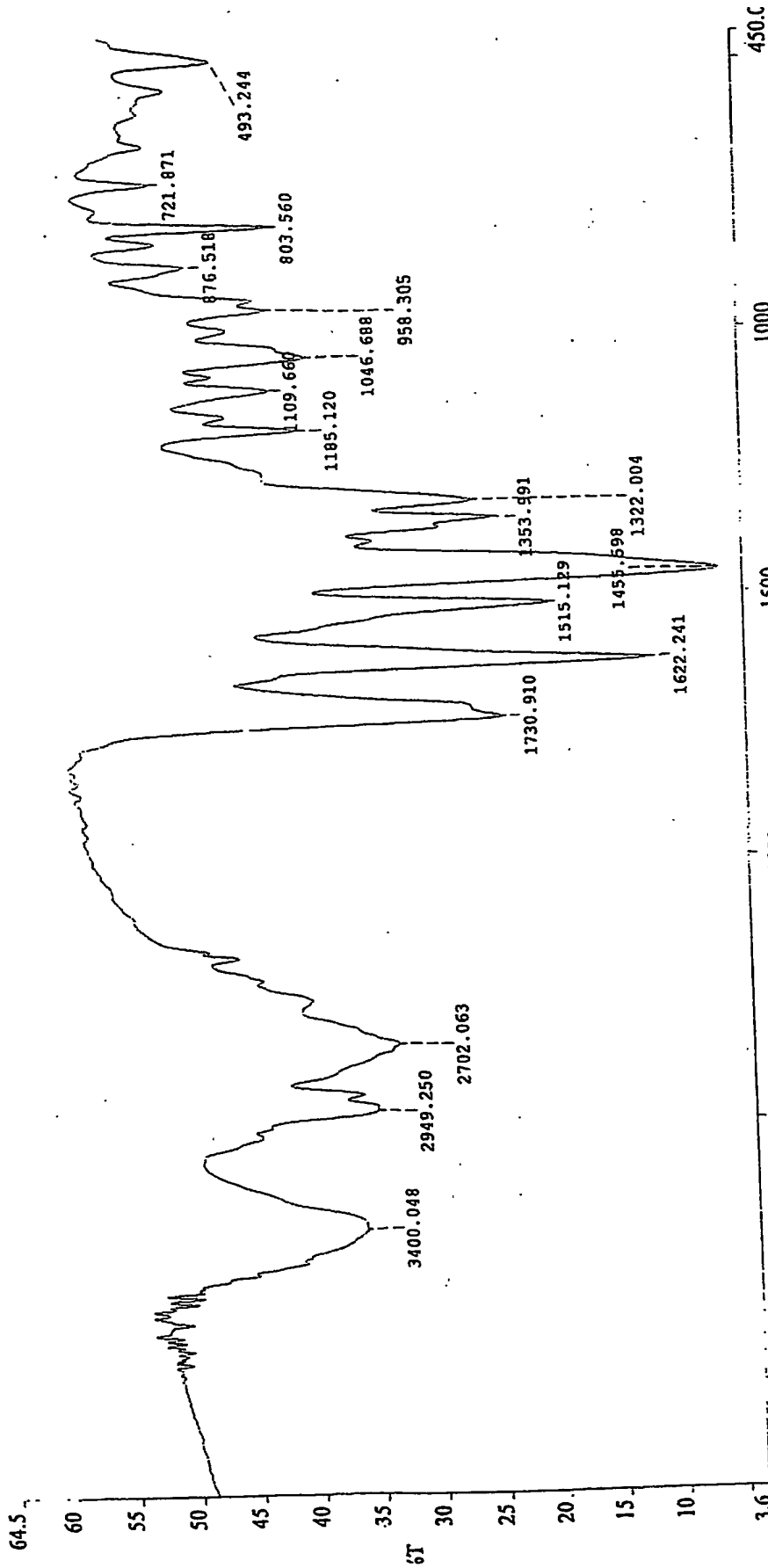


MI 20034002259



Il Mandatario  
 Dr.ssa Cristina Fraire  
*Cristina Fraire*

FIGURA 3



M 200 3 A 00 2 2 5 9



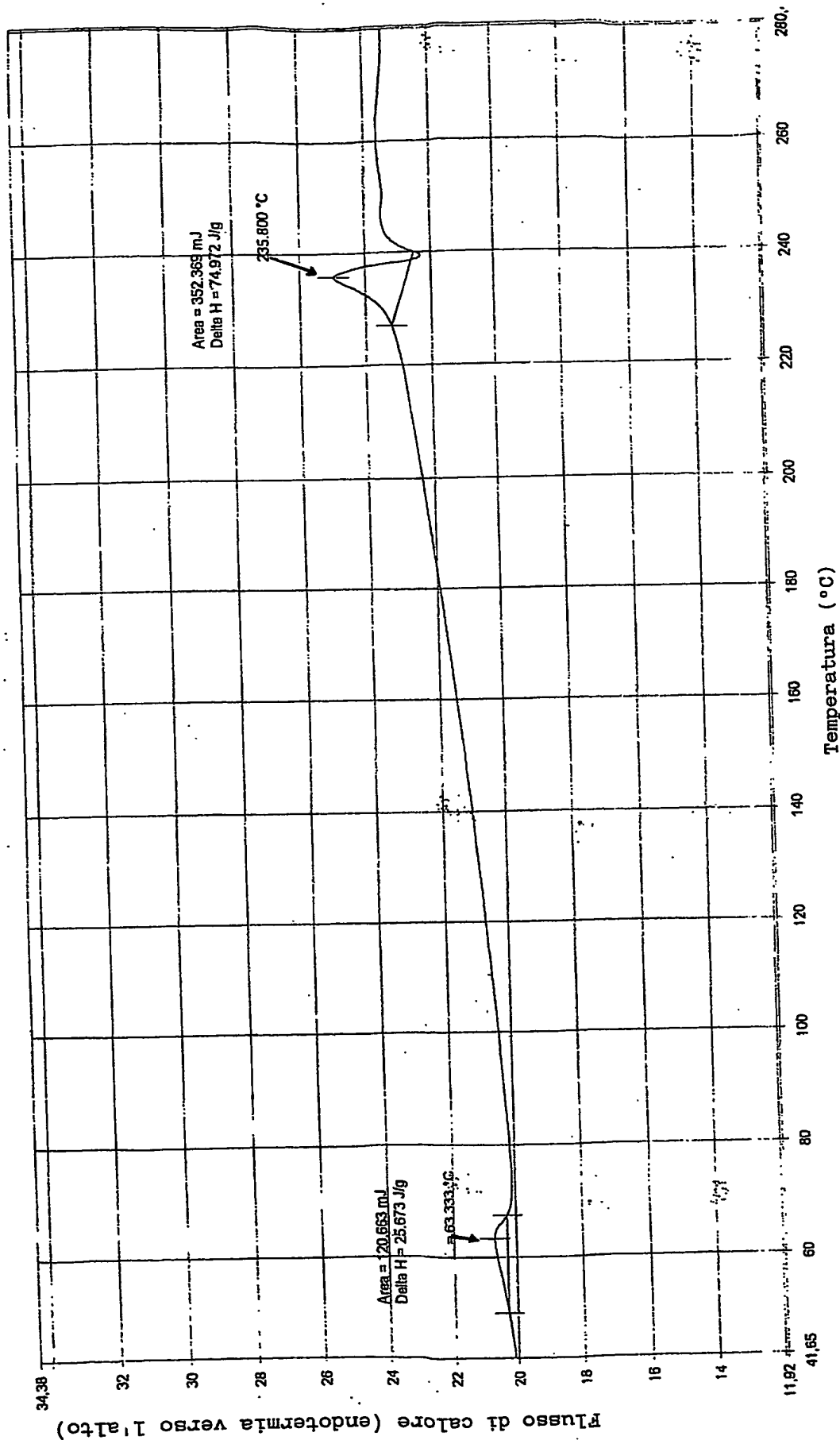
MI 200 3 A 0 0 2 2 5 9

FIGURA 4

Il Mandatario

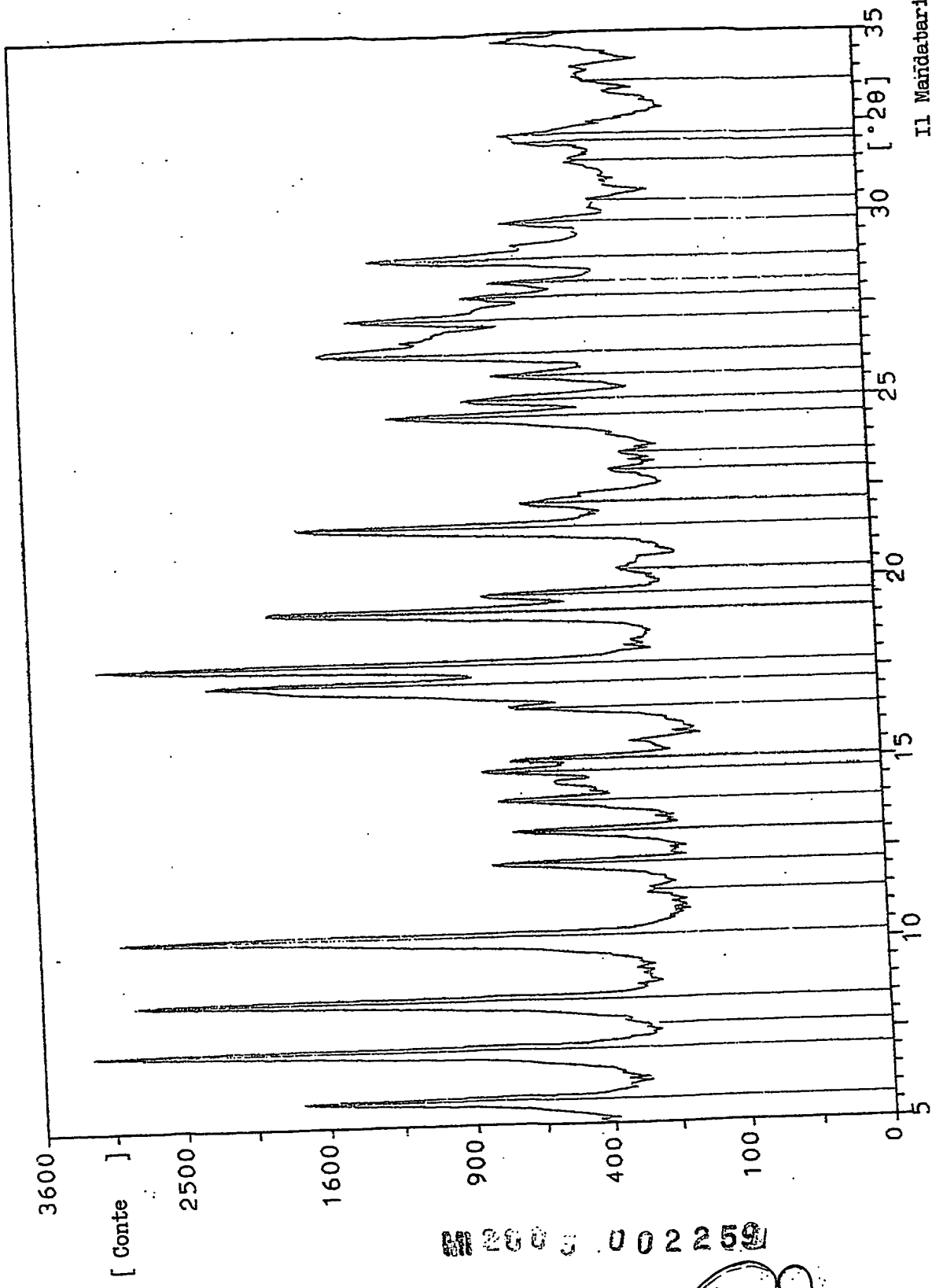
Dr.ssa Cristina Fraire

*Cristina Fraire*



Riscaldamento da 35,00°C a 280,00°C a 2,00°C/min.

FIGURA 5

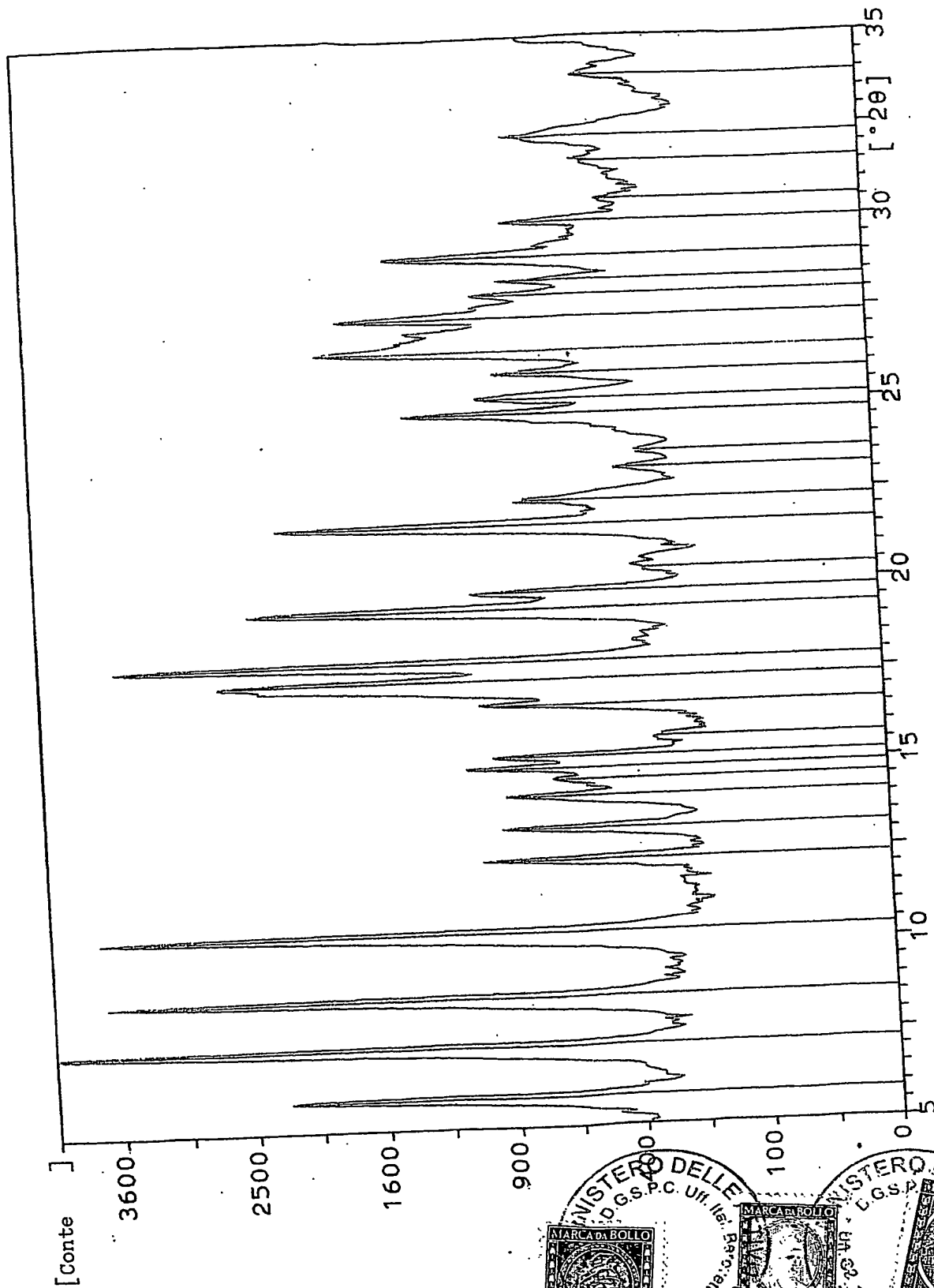


Il Mandatario  
Dr.ssa Cristina Fraire  
*Cristina Fraire*

MI 200 5 002259



FIGURA 1

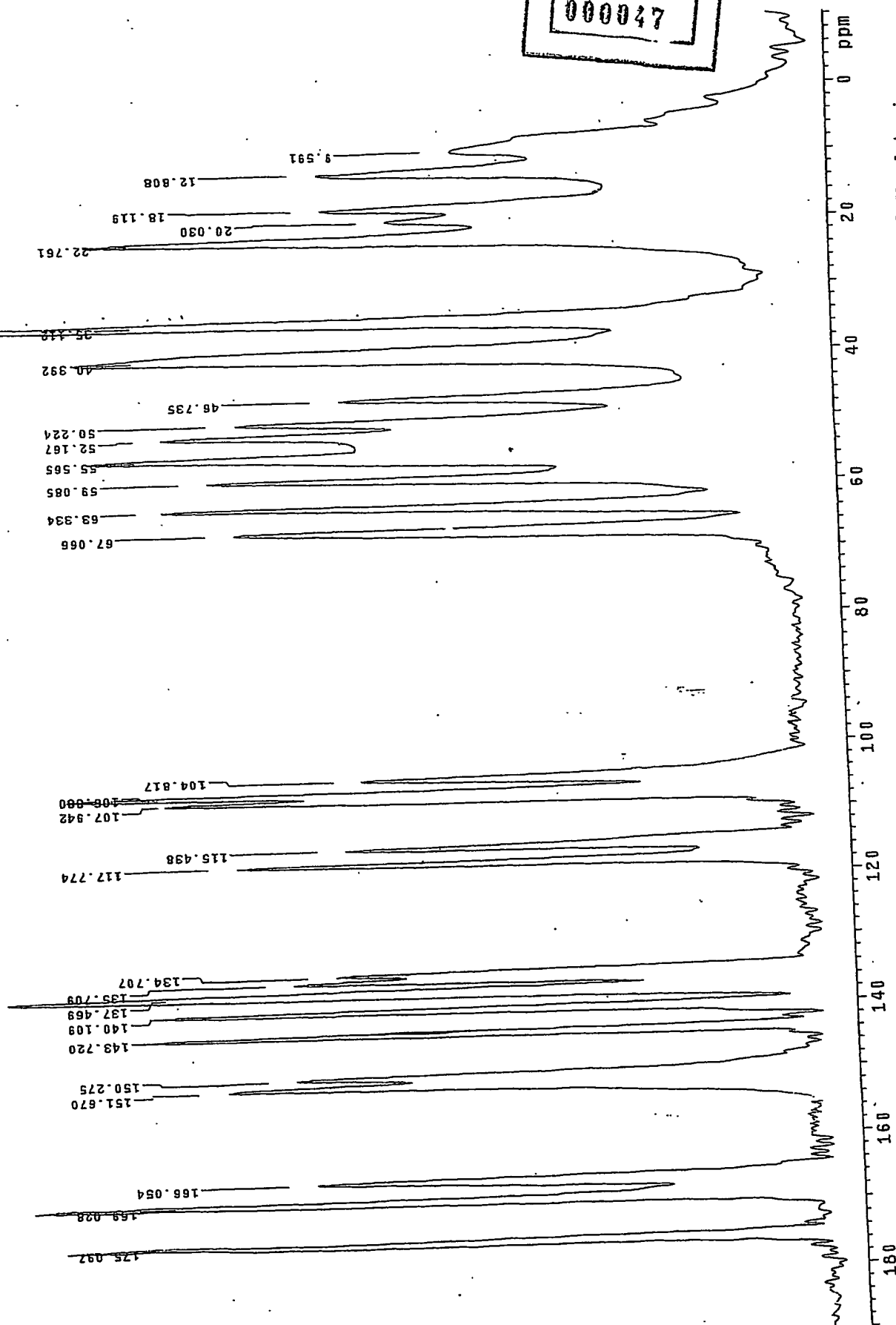
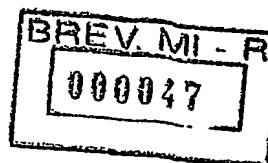


1/5

BREV. MI - R  
000047

Il Mandatario  
Dr.ssa Cristina Frain  
*Cristina Frain*





Il Mandatario

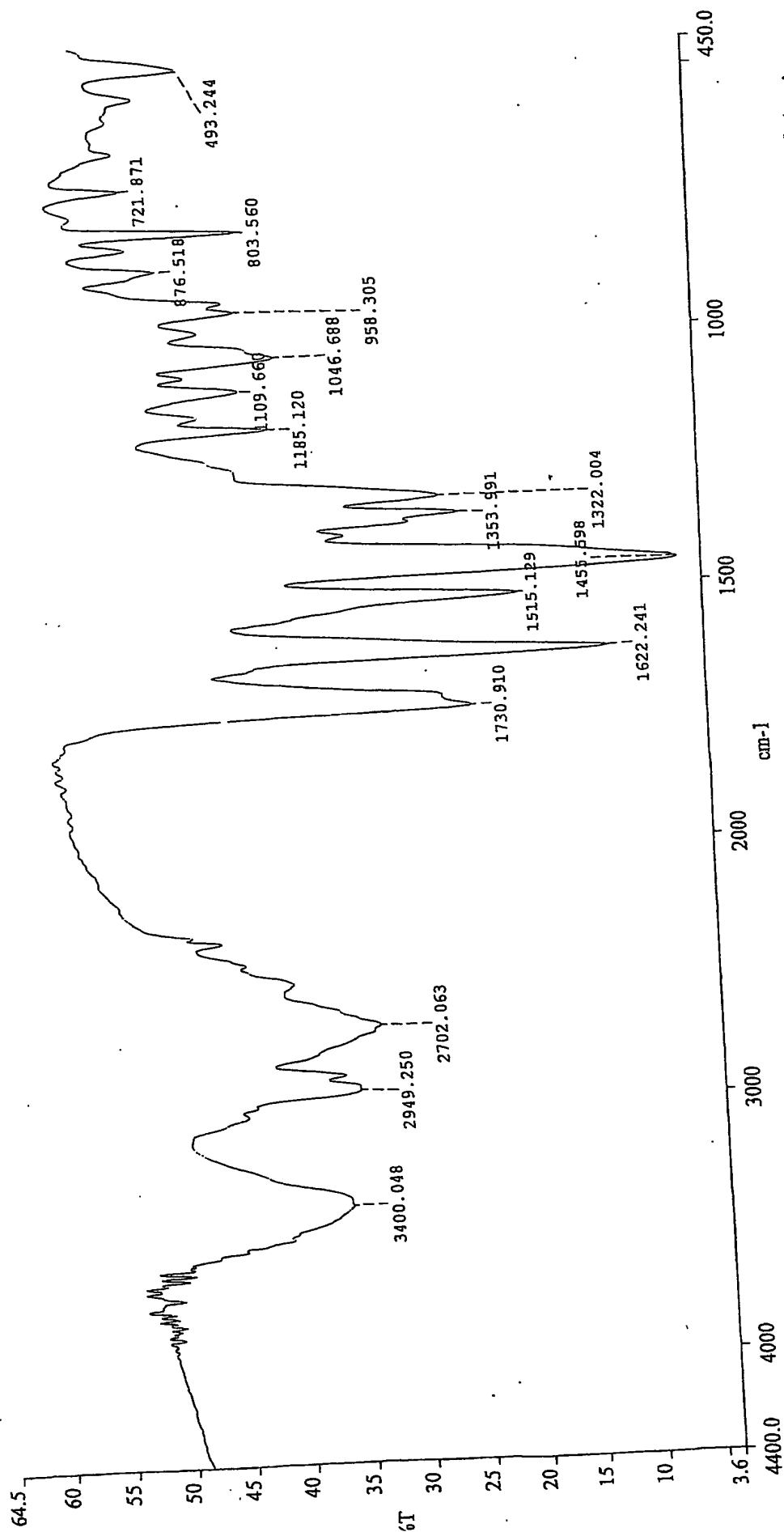
Dr.ssa Cristina Fraire

*Cristina Fraire*

FIGURA 2



FIGURA 3



Il Mandatario

Dr.ssa Cristina Fraire

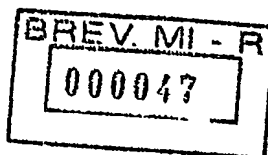
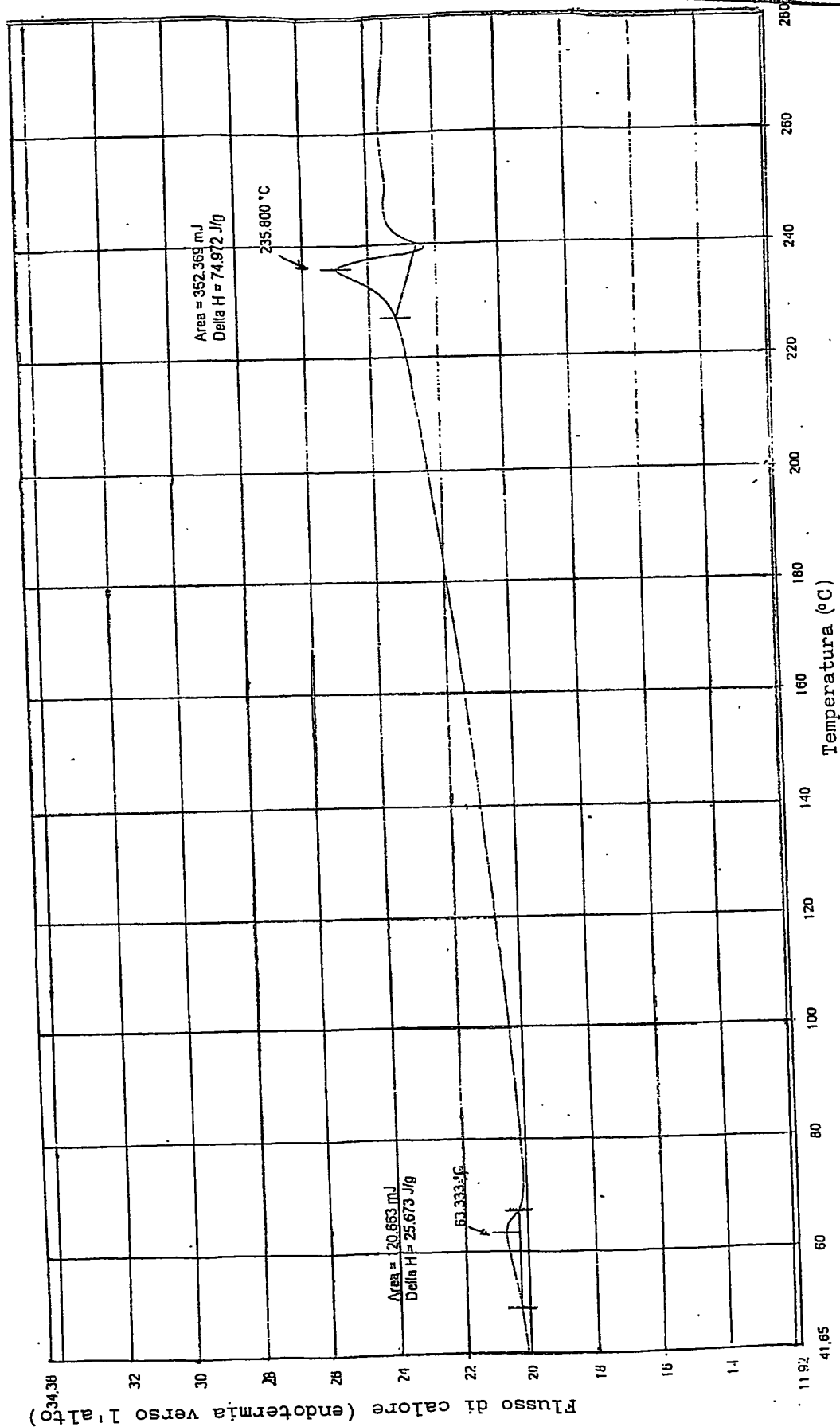
*Cristina Fraire*

FIGURA 4

Il Mandatario  
Dr.ssa Cristina Fraire  
*Cristina Fraire*

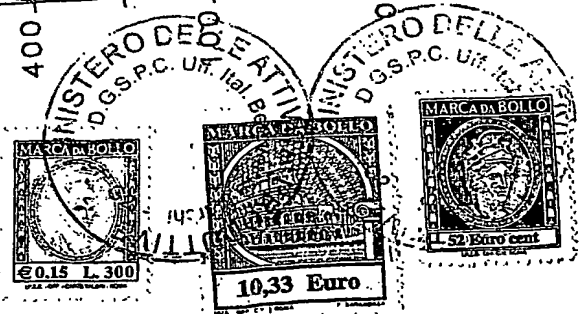
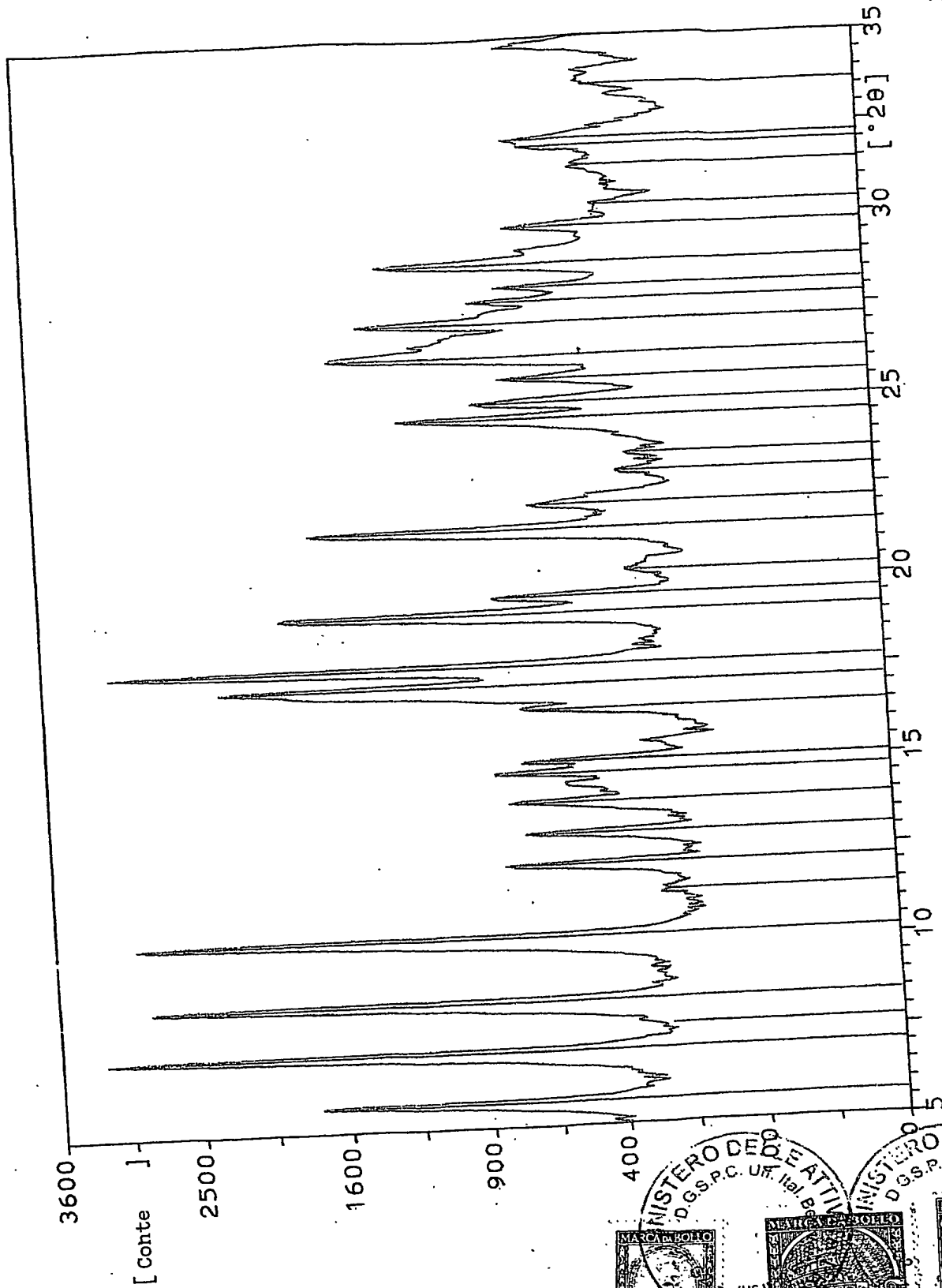


Riscaldamento da 35,00°C a 280,00°C a 2,00°C/min.

BREV. MI - R  
000047

Il Mandatario  
Dr.ssa Cristina Fraire  
*Cristina Fraire*

FIGURA 5



Ministry of the Productive Activities  
General Directorate for the Productive Development and the Competition-Italian Patent and Trademark Office  
Office G2

**Certification of copy of documents relating to the patent Application for: Industrial Invention**

No. MI 2003A002259 of November 20, 2003

It is hereby declared the enclosed copy is into conformity with the original documents filed with the above specified  
Patent Application, whose data result from the here enclosed filing form.  
Furthermore formal drawings (5 sheets) filed with the Chamber of Commerce of Milan on January 14, 2004 with serial  
No. MI-R-000047.

Rome, September 10, 2004

The Manager  
signed: (signature illegible)  
Mrs Paola Giuliano

Seal of the Patent Office

# FORM A (1/2)

MINISTRY OF THE PRODUCTIVE ACTIVITIES  
ITALIAN PATENT AND TRADEMARK OFFICE (I.P.T.O.)

STAMPS

PATENT APPLICATION FOR INDUSTRIAL INVENTION N° 2003A002259

## A. APPLICANT

SURNAME, NAME OR DENOMINATION	A1	CHEMI SPA		
PERSONA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	FISCAL CODE VAT NUMBER	A3
COMPLETE ADDRESS	A4	Via dei Laboratori 51 20092 CINISELLO BALSAMO (MI)		
SURNAME, NAME OR DENOMINATION	A1			
LEGAL NATURE (PF/PG)	A2		FISCAL CODE VAT NUMBER	A3
COMPLETE ADDRESS	A4			
A. ADDRESS COMPULSORY IN THE ABSENCE OF A REPRESENTATIVE	B0		(D = ELECTIVE DOMICILE, R = REPRESENTATIVE)	
SURNAME, NAME OR DENOMINATION	B1			
ADDRESS	B2			
POSTAL CODE/P/TOWN/PROV	B3			
C. TITLE	C1	Novel polymorph of 1-cyclopropyl-7-([S,S])-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid hydrochloride and methods for the preparation thereof		

## D. DESIGNATED INVENTOR (TO BE QUOTED EVEN WHEN THE INVENTOR CORRESPONDS TO THE APPLICANT)

SURNAME, NAME	D1	TURCHETTA STEFANO
NATIONALITY	D2	ITALIAN
SURNAME, NAME	D1	MASSARDO PIETRO
NATIONALITY	D2	ITALIAN
SURNAME, NAME	D1	AROMATARIO VALENTINA
NATIONALITY	D2	ITALIAN
SURNAME, NAME	D1	
NATIONALITY	D2	

## E. PROPOSED CLASS

SECTION	CLASS	UNDERCLASS	GROUP	UNDERGROUP
E1		E2		E3
				E4
				E5

## F. PRIORITY<sup>1</sup>

DERIVING FROM PREVIOUS FOREIGN APPLICATION

NATION	F1		TYPE	F2	
APPLICATION No.	F3		FILING DATE	F4	
NATION	F1		TYPE	F2	
APPLICATION No.	F3		FILING DATE	F4	

## G. CENTRE AUTHORIZED TO COLLECT MICRO-ORGANISM COLONIES

APPLICANT'S SIGNATURE	G1	P.P. CHEMI SPA
-----------------------	----	----------------

**.. APPLICANT'S REPRESENTATIVE AT THE IPO**  
 THE UNDERSIGNED HAS TAKEN THE REPRESENTATION OF THE APPLICANT FOR THE PRESENT APPLICATION BEFORE THE ITALIAN PATENT AND TRADEMARK OFFICE IN ORDER TO PERFORM ANY ACTION IN CONNECTION THEREWITH (DPR 20.10.1998 N. 403).

REGISTR. NO. SURNAME, NAME	I1	933 B FRAIRE Cristina 853 BM PISTOLESI Roberto, 300 DRAGOTTI Gianfranco, 530 FERRONI Filippo, , 172 MICHELOTTI Giuliano
OFFICE NAME	I2	DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL
ADDRESS	I3	GALLERIA SAN BABILA 4/C
POSTAL CODE/TOWN/PROV.	I4	20122 MILANO (MI)
L. SPECIAL REMARKS	L1	

**M. ENCLOSED DOCUMENT OR TO BE FILED LATER**

TYPE OF DOCUMENT	REP.	REP.	NO. OF PAGES
FORM A, DESCR., CLAIMS. (COMPULSORY 2 SAMPLES)	2	0	14
DRAWINGS (COMPULSORY IF MENTIONED IN THE SPECIFICATION, 2 SAMPLES)	0	2	5
DESIGNATION OF INVENTOR	0	0	
PRIORITY DOCUMENT WITH TRANSLATION INTO ITALIAN	0	0	
AUTHORIZATION OR ASSIGNMENT DEED	0	0	

(YES/NO)

POWER OF ATTORNEY

NO

GENERAL POWER OF ATTORNEY

REFERRING TO GENERAL POWER OF ATTORNEY

(LIRE/EURO)

FEEs PAID IN WORDS

PAYMENT CERTIFICATE

EURO

=188/51=

ADDITIONAL SHEER FOR THE FOLLOWING PARAGRAPHS (THICK TO SELECT)

A

D

F

CERTIFIED COPY OF THE ABOVE DEED IS REQUESTED? (YES/NO)

SI

IS ADVANCED PUBLICATION ALLOWED? (YES/NO)

NO

EXECUTED ON

19/11/2003

APPLICANT SIGNATURE

P.P. CHEMI SPA

**FILING RECEIPT**

APPLICATION NO.	MI2003A002259		Cod.	15
CHAMBER OF COMMERCE DI	MILAN			
ON	20/11/2003	THE ABOVE MENTIONED APPLICANT(S) SUBMITTED		
THE PRESENT APPLICATION TOGETHER WITH N.	00	ADDITIONAL SHEETS FOR GRANTING THE ABOVE DECIPTED PATENT		
N. RECORDING OFFICER'S REMARKS				
THE FILING PERSON	OFFICE STAMP	RECORDING OFFICER		
TENCA		CORTONESI MAURIZIO		

**PROSPECT FORM A**  
**PATENT APPLICATION FOR INDUSTRIAL INVENTION**

APPLICATION No. : MI2003A002259

FILING DATE: NOV. 20, 2003

A. APPLICANT SURNAME, NAME, DENOMINATION, RESIDENCE OR STATE

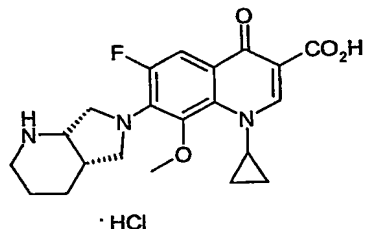
CHEMI SPA

Via dei Lavoratori 51 20092 CINISELLO BALSAMO

**C. TITLE**

Novel polymorph of 1-cyclopropyl-7-([S,S])-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid hydrochloride and methods for the preparation thereof

	SECTION	CLASS	UNDERCLASS	GROUP	UNDERGROUP
E. PROPOSED CLASS					
O. ABSTRACT	A novel crystalline forms, designated form A of the antibacterial agent 1-cyclopropyl-7-([S,S])-2,8-diazadicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid hydrochloride of formula,				



the preparation thereof, and their pharmaceutical compositions are described. Said crystalline form, which is characterized by greater stability and ease of preparation and of formulation, can be produced by an industrially applicable process which comprises the steps of:

- a) suspending 1-cyclopropyl-7-([S,S])-2,8-diazadicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid hydrochloride in a solvent selected from an alcohol and a polyalcohol,
- b) heating the mixture under reflux,
- c) cooling,
- d) isolating the product which is separated.

FIGURE 1:

APPLICANT'S SIGNATURE

P.P. CHEMI SPA



Description of the industrial invention in the name of CHEMI S.p.A based in Cinisello Balsamo (MI)

\*\*\*\*\*

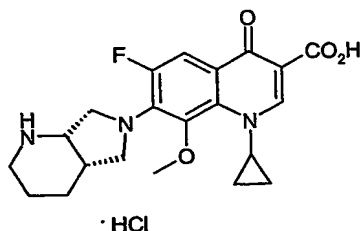
Novel polymorph of 1-cyclopropyl-7-([S,S])-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid hydrochloride and methods for the preparation thereof

#### Field of the invention

The present invention relates to a novel polymorph of 1-cyclopropyl-7-([S,S])-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-non-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid hydrochloride, the methods for the preparation thereof, and pharmaceutical formulations which include it.

#### State of the art

1-cyclopropyl-7-([S,S])-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid hydrochloride, also known by the name moxifloxacin hydrochloride, is an antibacterial agent of formula:



which is widely used therapeutically in the treatment of infections by antibiotic-resistant bacteria.

Its preparation is reported in EP550903 and the preparation and characteristics of its monohydrate pseudopolymorph are described in US5849752. It is clear from this patent that the only known forms of moxifloxacin hydrochloride are the anhydrous form and the monohydrate, extensive identifying documentation of which is provided. In the patent, it is also written that the anhydrous form of the active ingredient is unsuitable for the preparation of pharmaceutical formulations since it absorbs water from the atmosphere. The monohydrate form, on the other hand, does not have the disadvantage of being hygroscopic and can be prepared in the form of crystalline prisms, which confer on the

powder characteristics of fluidity that are advantageous for formulation purposes, or in the form of needles which tend rather to clump together.

According to the US patent, the monohydrate in prism form can be produced by suspending moxifloxacin hydrochloride in ethanol/water mixtures containing up to 10% of water whereas, to form the monohydrate in needle form, water or any water/alcohol mixture with a water content greater than 10% may be used.

It is also mentioned in the description of the invention that, in order to produce the monohydrate form, the relative humidity value should not fall below 30% during the drying stage, since this condition would lead to the formation of the anhydrous form.

However, the examples of the preparation of moxifloxacin hydrochloride monohydrate given in US5849752 show serious limitations of industrial applicability both owing to the large volumes of solvent that are used and owing to the subsequent production technique.

In fact the method provides first of all for the anhydrous form of moxifloxacin hydrochloride to be dissolved in a large quantity of solvent and then for the solvent to be evaporated completely so that the active ingredient is recovered as the evaporation residue. However, if this evaporation to dryness is performed hot, for example, by heating to 60-70°C, it may lead to degradation of the product whereas, if it is performed spontaneously at room temperature as described in Examples 5 and 6 of the US patent, it requires very long periods of time that are not practicable industrially.

In conclusion, there is at the moment still a need to identify an industrially applicable method of producing a stable and easily formulated form of moxifloxacin hydrochloride which does not require laborious stages for the evaporation of large volumes of solvent and which is sufficiently quick and gentle not to lead to alterations in the final product.

#### Description of the invention

The subjects of the present invention is therefore a novel, stable, and easily formulated crystalline form of moxifloxacin hydrochloride, a method for the preparation thereof, and pharmaceutical formulations, which include it.

It has in fact surprisingly been found that, by means of an easily industrially applicable method, which comprises the steps of:

- a) suspending moxifloxacin hydrochloride in a suitable solvent,
- b) heating the mixture under reflux,
- c) cooling, and
- d) isolating the product which is separated,

a novel hydrated crystalline form of moxifloxacin hydrochloride, which is stable and easy to formulate, designated as moxifloxacin hydrochloride form A is obtained.

The starting moxifloxacin hydrochloride may be either in amorphous form or in any crystalline form, for example, in anhydrous or monohydrate crystalline form, as described in US5849752. Preferably, the starting moxifloxacin hydrochloride is an anhydrous form having a water content of less than 0.3%.

The solvent used in the method described above is generally an alcohol or a polyol, preferably a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcohol or polyol, for example, methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, terbutanol, n-pentanol, n-hexanol, 1,2-ethandiol, 1,2-propandiol, 1,3-propandiol, methoxyethanol, methoxypropanol, etc..., most preferably ethanol or isopropanol, or mixtures thereof.

In particular, the novel crystalline form of moxifloxacin hydrochloride can be produced, in accordance with the above-described steps, by the suspension of moxifloxacin hydrochloride in the preselected solvent, provided that the resulting mixture has an overall water content of between 2.5% and 0.01% by weight. "Overall water content" means the quantity of water resulting from the sum of the water content of the starting moxifloxacin hydrochloride and of the water contained in the solvent.

Preferably, a solvent with a water content of between 1% and 0.01%, more preferably between 0.3% and 0.01%, and even more preferably between 0.1 and 0.01% is used.

The production of this novel crystalline form is particularly surprising in the light of the misleading teaching provided by the patent US5849752; in fact in the description thereof (col. 2, lines 62-65) it is stated that "the preferred monohydrate form in the form of prisms can be obtained by suspending the crystalline anhydrous product in ethanol/water mixtures, particularly in the said mixtures with a maximum water content of 10%", thus meaning also mixtures with 2.5%, 1% or 0.1% of water. In fact, in these conditions, it has surprisingly been found that, instead of the prism form described by the US patent, form A, the subject of the present invention, is obtained.

In the method for the preparation of form A, the solvent is generally used in a ratio of between 50:1 and 2:1, preferably between 30:1 and 5:1, more preferably about 10:1, the ratio being expressed as ml of solvent per gram of moxifloxacin hydrochloride.

The mixture of moxifloxacin hydrochloride and solvent is kept under reflux (step a) for a variable period of time which will depend on various factors such as, for example, the type

of solvent, the form of the starting product, the total quantity of water, etc., and is preferably at least 1 hour, more preferably about 4 hours.

The cooling of the mixture (step b) may be spontaneous or accelerated by appropriate means known to a person skilled in the art. The mixture may be cooled to room temperature or cooling may continue to lower temperatures; in general, it is preferred to allow the mixture to cool spontaneously until room temperature is reached.

In a particularly preferred method, cooling to room temperature takes place in about 2 hours and the mixture is allowed to rest at that temperature for a further 2 hours before the isolation is performed.

The novel crystalline form according to the invention is isolated by conventional techniques, for example, by filtration, decantation or centrifuging.

The novel crystalline form of moxifloxacin hydrochloride is characterized by the X-ray diffraction spectrum (XRD) which is shown in Figure 1 and described in Table 1, by the solid-state  $^{13}\text{C}$ -NMR spectrum which is shown in Figure 2 and tabulated in Table 2, by the IR spectrum which is given in Figure 3, and by the DSC trace which is shown in Figure 4. The differences in comparison with the known forms can clearly be distinguished by comparing this spectral data with that of the anhydrous and monohydrate forms described in US5849752. In particular, in the XRD spectrum of the novel form, characteristic peaks situated at 7.2, 12.3, 16.6 and 21.6 are distinguished and, in the solid-state  $^{13}\text{C}$ -NMR spectrum, characteristic peaks are shown at 169.1, 164.6, 151.8, 115.7 and 67.7.

Table 1

X-ray diffraction spectrum of moxifloxacin hydrochloride form A, registered on a Philips PW3710 spectrometer (X-ray Diffractometer).

(Cu K $\alpha$  radiation, generator voltage 40 kV, slit divergence 1°, receiving slit 0.2 mm, scan mode step start angle 5.000, end angle 35.000, time per step 2.000s)

Angle (2 $\Theta$ )	D (Å)	Rel. Intens. (I/I <sub>0</sub> )
5.815	15.1858	49.8
7.220	12.2335	100.0
8.575	10.3032	86.1
10.335	8.5522	87.2
12.310	7.1842	19.4
13.200	6.7018	17.0
14.085	6.2826	16.3
14.535	6.0891	11.1
14.870	5.9527	20.6
15.185	5.8299	17.6
15.675	5.6487	1.9
16.620	5.3296	18.3
17.335	5.1114	60.1
17.850	4.9650	80.9
19.315	4.5916	53.7
19.760	4.4892	19.1
20.375	4.3551	2.5
21.640	4.1033	47.6
22.295	3.9842	12.7
23.160	3.8373	4.2
23.625	3.7628	1.9
24.705	3.6007	26.9
25.115	3.5428	17.6
25.815	3.4483	15.6
26.440	3.3682	39.4
27.365	3.2564	36.3
27.970	3.1874	17.8
28.360	3.1444	14.5
29.015	3.0749	28.2
29.965	2.9795	13.9
30.545	2.9243	4.8
31.575	2.8312	5.9
32.270	2.7718	12.2
33.900	2.6421	6.4

Table 2

Solid-state  $^{13}\text{C}$ -NMR absorptions of moxifloxacin hydrochloride form A. Spectrum registered on Varian 400 instrument:

175.1	169.0	166.1	151.7	150.3	143.7	140.1	137.5	135.7	134.7
117.8	115.4	107.9	106.0	104.8	67.1	63.3	59.1	55.6	52.2
50.2	46.7	40.4	35.1	22.8	20.0	18.1	12.8	9.6	(p.p.m.)

The novel crystalline form of moxifloxacin hydrochloride is stable if left in air at room temperature for 5 days (Figure 5); in fact it can be seen from the figure that the XRD profile does not differ substantially from the reference profile of the novel form A.

Moxifloxacin hydrochloride form A has workability and fluidity characteristics, which are optimal for formulation and does not lose these properties even after compression tests.

The following preparation examples are now given to illustrate some of the methods that can be used to obtain the novel crystalline form of moxifloxacin hydrochloride but they are not intended to limit the invention in any way.

#### EXAMPLE 1

907.4 g of moxifloxacin hydrochloride monohydrate and 9070 ml of absolute ethanol (K.F. < 0.1%) were loaded into a 10 liter jacketed reactor and equipped with a mechanical stirrer, reflux condenser, and thermometer. The suspension was brought to reflux with stirring and was kept in those conditions for 4 hours. The temperature was then reduced to 20°C and the solid was filtered out and washed with 900 ml of absolute ethanol. The filtered solid was then discharged and dried under vacuum (30 mmHg) at 40°C for 18 hours to give moxifloxacin hydrochloride form A having a water content of about 1% (K.F.).

#### EXAMPLE 2

10 g of anhydrous moxifloxacin hydrochloride and 200 ml of ethanol with 0.3% K.F. were loaded into a 250 ml flask. The mixture was brought to reflux and kept in those conditions for 4 hours, after which it was cooled to room temperature. The solid product was filtered out and washed with 30 ml of absolute ethanol. The solid was dried under vacuum (30 mmHg) at 40°C for 16 hours to give 8.5 g of moxifloxacin hydrochloride form A.

#### EXAMPLE 3

20 g of anhydrous moxifloxacin hydrochloride and 250 ml of isopropanol with 0.2% K.F. were loaded into a 500 ml flask. The mixture was brought to reflux and was kept in those

conditions for 4 hours, after which it was cooled to room temperature. The solid product was filtered out and washed with 50 ml of isopropanol. The solid was dried under vacuum (30 mmHg) at 40°C for 16 hours, to give 8.0 g of moxifloxacin hydrochloride form A.

#### EXAMPLE 4

10 g of anhydrous moxifloxacin hydrochloride and 200 ml of isobutanol with 0.3% K.F. were loaded into a 250 ml flask. The mixture was brought to reflux and was kept in those conditions for 4 hours, after which it was cooled to room temperature. The solid product was filtered out and washed with 30 ml of absolute ethanol. The solid was dried under vacuum (30 mmHg) at 40°C for 16 hours to give 7.8 g of moxifloxacin hydrochloride form A.

#### EXAMPLE 5

10 g of moxifloxacin hydrochloride monohydrate and 200 ml of 1,2-propandiol with 0.1% K.F. were loaded into a 250 ml flask. The mixture was brought to reflux and was kept in those conditions for 4 hours, after which it was cooled to room temperature. The solid product was filtered out and washed with 30 ml of absolute ethanol. The solid was dried under vacuum (30 mmHg) at 40°C for 16 hours to give 8.2 g of moxifloxacin hydrochloride form A.

#### EXAMPLE 6

200 mg of moxifloxacin hydrochloride form A, 200 mg of Avicel Ph 112, and 5 mg of magnesium stearate were introduced into a mortar.

The powder was mixed and transferred into a Graseby Specac press and compressed by the application of a compression force of 5 tons. The procedure described was repeated a further 10 times, producing 10 identical tablets.—

## CLAIMS

1. Moxifloxacin hydrochloride form A, characterized by an X-ray diffraction spectrum having the following principal peaks:

Angle (2 $\Theta$ )	D (Å)	Rel. Intens. (I/I <sub>0</sub> )
5.815	15.1858	49.8
7.220	12.2335	100.0
8.575	10.3032	86.1
10.335	8.5522	87.2
12.310	7.1842	19.4
13.200	6.7018	17.0
14.085	6.2826	16.3
14.535	6.0891	11.1
14.870	5.9527	20.6
15.185	5.8299	17.6
15.675	5.6487	1.9
16.620	5.3296	18.3
17.335	5.1114	60.1
17.850	4.9650	80.9
19.315	4.5916	53.7
19.760	4.4892	19.1
20.375	4.3551	2.5
21.640	4.1033	47.6
22.295	3.9842	12.7
23.160	3.8373	4.2
23.625	3.7628	1.9
24.705	3.6007	26.9
25.115	3.5428	17.6
25.815	3.4483	15.6
26.440	3.3682	39.4
27.365	3.2564	36.3
27.970	3.1874	17.8
28.360	3.1444	14.5
29.015	3.0749	28.2
29.965	2.9795	13.9
30.545	2.9243	4.8
31.575	2.8312	5.9
32.270	2.7718	12.2
33.900	2.6421	6.4

2. Moxifloxacin hydrochloride form A, characterized by an X-ray diffraction spectrum as shown in Figure 1.
3. Moxifloxacin hydrochloride form A, characterized by a solid-state <sup>13</sup>C-NMR spectrum as shown in Figure 2.



4. Moxifloxacin hydrochloride form A, characterized by an IR spectrum as shown in Figure 3.
5. Moxifloxacin hydrochloride form A, characterized by a DSC graph as shown in Figure 4.
6. A process for the preparation of moxifloxacin hydrochloride form A, which comprises the steps of:
  - a) suspending moxifloxacin hydrochloride in a solvent selected from alcohols and polyols or mixtures thereof, in which the resulting mixture has an overall water content of between 2.5% and 0.01% by weight,
  - b) heating the mixture under reflux,
  - c) cooling, and
  - d) isolating the product.
7. The process according to Claim 6 in which the moxifloxacin hydrochloride in step a) is in anhydrous or monohydrate crystalline form.
8. The process according to Claim 7 in which the moxifloxacin hydrochloride is in an anhydrous form having a water content of less than 0.3%.
9. The process according to Claim 6 in which the solvent is a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcohol or polyol, preferably ethanol or isopropanol.
10. The process according to Claim 6 in which the solvent has a water content of between 1% and 0.01%, preferably between 0.3% and 0.01%, more preferably between 0.1% and 0.01%.
11. The process according to Claim 6 in which the mixture is cooled to room temperature.
12. The process according to Claim 6 in which the solvent is used in a ratio of between 50:1 and 2:1, preferably between 30:1 and 5:1, more preferably about 10:1, the ratio being expressed as ml of solvent per gram of moxifloxacin hydrochloride.
13. The process according to Claim 6 in which the mixture is heated under reflux for at least 1 hour, preferably for about 4 hours.
14. Moxifloxacin hydrochloride form A according to claims 1 to 5 for use as a medicament.
15. Use of Moxifloxacin hydrochloride form A according to claims 1 to 5 for the manufacture of a medicament for the treatment of bacterial infections.
16. Pharmaceutical compositions comprising Moxifloxacin hydrochloride form A according to Claims 1 to 5 and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

The representative  
Dr.ssa Cristina Fraire  
of Dragotti & Associati  
(registr. n.933B)